

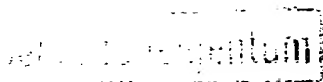
51

Int. Cl. 2:

A 61 K 31/405

19 BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



DE 28 24 362 A 1

11

Offenlegungsschrift 28 24 362

21

Aktenzeichen:

P 28 24 362.1

22

Anmeldetag:

1. 6. 78

43

Offenlegungstag:

13. 12. 79

30

Unionspriorität:

32 33 31

54

Bezeichnung:

Pharmazeutisches Präparat mit L-Tryptophan

71

Anmelder:

Klosa, Josef, Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., 1000 Berlin

72

Erfinder:

gleich Anmelder

BEST AVAILABLE COPY

DE 28 24 362 A 1

2824362

- ~~8~~ -

P a t e n t a n s p r ü c h e :

Pharmazeutisches Präparat mit L-Tryptophan, dadurch gekennzeichnet,
daß

- 1) L-Tryptophan mit Pflanzenölen in Weichgelatinekapseln
eingereitet wird.
- 2) nach Anspruch 1) - L-Tryptophan in Weichgelatinekapseln.

909850/0145

BAD ORIGINAL

Pharmazeutisches Präparat mit L-Tryptophan

Die Erfindung umfaßt ein pharmazeutisches Präparat in weichen Gelatinekapseln, dadurch gekennzeichnet, daß Tryptophan mit Pflanzenölen in Gelatinekapseln verarbeitet wird.

Es ist bekannt, daß L-Tryptophan in Dosen von 3 bis 5 g gegen Depressionen und als natürliches Schlafmittel wirkt.

Tatsächlich ist bei depressiven Kranken eine Verminderung des freien Tryptophans festgestellt worden. Im Plasma liegt nur eine kleine Fraktion des Tryptophans in freier Form vor, während die Hauptmenge an Serumprotein gebunden ist. Für den intrazellulären Stoffwechsel ist nur die kleine Fraktion des Tryptophans verfügbar. Sie ist demnach ein limitierender Faktor für viele Stoffwechselvorgänge, ^{die} bestimmt mit der Höhe des Tryptophanpools im Zentralservensystem und damit die Konzentration des Serotonins im Gehirn. Bei endogenen Depressionen und auch bei Schlafstörungen wird ein Serotoninmangel, demnach ein Mangel an Tryptophan, angenommen. Tatsächlich war bisher diese Therapie mit L-Tryptophan, das ist die natürliche essentielle Aminosäure, bei verschiedenen endogenen Depressionen und Schlafstörungen erfolgreich.

Nachteilig für die Therapie sind allerdings die hohen Dosen an L-Tryptophan, die durch besondere galenische Zubereitungen verabreicht werden müssen; so nach Brit-Patent 1289 096 zusammen mit Vitamin B₆, Ascorbinsäure und Zuckern, dann auch in Form von Brausepulvern, endlich auch in Form von Tabletten.

Es wurde nun überraschend gefunden, daß die Dosis des L-Tryptophans wesentlich verringert werden kann, wenn die Aminosäure in pflanzlichen Ölen, wie in hydriertem Pflanzenöl, Rüböl mit geringen

Betrügen von Bienenwachs und Sojalezithin verabreicht wird, dann genügen pro Dosis Mengen von 200 bis 500 mg L-Tryptophan, um den Gehalt an freiem L-Tryptophan im Serum zu steigern, während gleiche Mengen von L-Tryptophan in Tabletten oder als Pulver in Hartgelatine-kapseln keine wesentliche Steigerung des freien L-Tryptophans im Serum erbrachten. Erst eine Steigerung der Dosis in Tabletten auf die 1.500 bis 2.000 erbrachte die gleiche Leistung wie 400 mg L-Tryptophan in den sogenannten weichen Gelatine-kapseln in Öl präpariert.

Es wurde eine Serie von Versuchen durchgeführt.

Probanden waren (insgesamt 15 Personen) im Durchschnittsalter von 30 Jahren, 11 Männer und 4 Frauen. Sie wurden zu je drei Gruppen zu je fünf Personen unterteilt.

Gruppe A : erhielt Weichgelatine-kapseln zu 400 mg L-Tryptophan.

Gruppe B : erhielt Tabletten zu 400 mg L-Tryptophan mit
100 mg Milchpulver und X 20 mg Magnesiumstearat.

Gruppe C : erhielt 400 mg L-Tryptophan mit 100 mg Milchpulver
vermischt in Hartgelatine-kapseln.

Die Zuführung des L-Tryptophans erfolgte per oral nach einer 12-stündigen Hungerperiode. Daraufhin wurde nach jeder Stunde das freie L-Tryptophan im Blutserum bestimmt. Die Werte stellen Durchschnittswerte von je fünf Personen dar.

Die nachfolgende Tabelle gibt die Ergebnisse an :

Tabelle 1

Stunden	0	1	2	3	4	5	6
Gruppe A							
Serum-tryptophan in $\mu\text{g/ml}$	1,01	4,6	4,2	4,0	2,8	1,5	1,00
Gruppe B	1,06	1,08	1,2	0,94	1,04	0,82	0,92
Gruppe C	0,98	1,04	1,08	0,94	0,98	0,96	1,02

Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß die Weichgelatine kapseln zu 400 mg L-Tryptophan in überraschender Weise das freie Tryptophan sofort in der ersten Stunde im Serum steigerte, die Steigerung hielt drei Stunden an und fiel dann ab, während das L-Tryptophan in Tabletten und Hartgelatine kapseln keinen Einfluß zeigte.

In einer weiteren Versuchsserie wurde die Dosis der Gruppen B und C erhöht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 aufgeführt :

Tabelle 2

Stunden	0	1	2	3	4	5	6
Gruppe B							
800 mg	0,96	1,84	2,20	1,54	1,08	1,02	1,02
1.600 mg	0,90	2,68	2,84	1,04	1,00	1,04	1,00
2.000 mg	0,94	3,44	3,86	1,88	1,04	0,98	0,92
Gruppe C							
800 mg	0,98	2,04	2,46	1,88	1,24	1,02	1,04
1.600 mg	1,02	3,84	3,84	2,48	1,04	0,92	1,08
2.000 mg	1,00	3,86	4,00	1,84	2,00	1,08	1,00

Aus den Versuchsergebnissen geht hervor, daß die Bioverfügbarkeit des L-Tryptophans in Weichgelatine kapseln überlegener ist derjenigen in Hartkapseln wie in Tabletten gegenüber.

- 1) Das freie Tryptophan steigt im Serum in der ersten Stunde praktisch zum Maximum an.
- 2) Es hält sich ca drei Stunden auf der erreichten Höhe und klingt dann innerhalb von drei Stunden zum Ausgangspunkt ab.
- 3) Nur 4 bis 5 mal höhere Dosen des Tryptophans in Tabletten oder Hartgelatine kapseln erreichen in der ersten Stunde einen ähnlich hohen Gehalt an freiem Tryptophan, welcher nur zwei Stunden anhält; in der dritten Stunde erfolgt ein rapider Abfall, der in der fünften Stunde schon die Ausgangswerte erreicht hat.

Folglich hat die erfindungsgemäße Präparierung den Vorteil einer raschen biologischen Verfügbarkeit und einem längeren Anhalten der Wirkung.

Dieser Befund ist Überraschend und war in keiner Weise vorherzusehen gewesen. Die Verwendung von Weichgelatine kapseln ist an sich für pharmazeutische Wirkstoffe bekannt, ohne daß ein technischer erfindungsgemäßer Vorteil ersichtlich ist. Aminosäuren wurden in Weichgelatine kapseln noch nicht präpariert. Es war deswegen in keiner Weise vorherzusehen gewesen, daß die Gegenwart von Pflanzenölen, wie solche in Weichgelatine kapseln verwendet werden, eine so günstige Wirkung auf die Bioverfügbarkeit von Aminosäuren ergeben. Demgemäß ist das Wesen der Erfindung die Präparierung von L-Tryptophan in Weichgelatine kapseln mit pflanzlichen Ölen, so daß die therapeutischen Dosen um das zwei- bis vierfache gegenüber bekannten Präparierungen vermindert werden können.

Die vorgeschlagene Präparierung von L-Tryptophan soll als Arzneimittel in der Human- und Veterinärmedizin Anwendung finden.

Es soll an einigen Beispielen eine vorteilhafte Präparierung beschrieben werden, ohne das die Erfindung ~~begrenzt wird~~:

"L-Tryptophan in Weichgelatinekapseln zusammen mit pflanzlichen Ölen" eine Einschränkung erfährt :

Beispiel 1.	mg
L-Tryptophan	400
Rüöl DAB <u>VI</u>	646,4
Eienenwachs	70,0
Sojalecithin	30,0
Ethylvanillin NF	2,4
p-Methoxyacetophenon	<u>1,2</u>
Gesamtgewicht	1.150,0
Gewicht der Kapselhülle ca	<u>460,-</u> \pm 8 %
Kapselgewicht insgesamt	1.610, \pm 8 %

Anstelle von Rüöl läßt sich auch Olivenöl, Sonnenblumenöl, Weizenkeimöl unter Zusatz von Antioxydantien, wie Tokopherolen u.ä. verwenden.

909850/0145

BAD ORIGINAL

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)